

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТ С ЕМБОЛИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ С НЕЯСЕН ПРОИЗХОД – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Весела Тодорова¹, Антония Кишева², Евгения
Калевска³, Пенчо Кратунков⁴

¹Студент, Медицински университет – Варна

²I клиника по кардиология, УМБАЛ „Света
Марина“ – Варна, Медицински университет –
Варна

³II клиника по нервни болести, УМБАЛ „Света
Марина“ – Варна, Медицински университет –
Варна

⁴УМБАЛ „Св. Екатерина“ - София

РЕЗЮМЕ

В кардиологична клиника постъпва 33-годишен мъж без рискови фактори, преживял емболичен мозъчен инсулт с неясен произход (ЕИНП). Физикалният преглед, лабораторните изследвания, Холтер-ЕКГ и трансторакалната ехокардиография (ТТЕ) са без отклонения. В хода на диагностичното уточняване са проведени транскраниална контрастна Доплер сонография и трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) - с данни за аневризма на междупредсърдната преграда и персистираща форамен овале (ПФО) със значим дясно-ляв шънт.

След скрининг за тромбофилия пациентът е насочен за интервенционално затваряне на дефекта. Постпроцедурно е изписан в задоволително общо състояние с последваща антикоагулантна терапия за 1 година.

Провеждането на допълнителни диагностични изследвания при млади пациенти с ЕИНП е важно за етиологично уточняване, последващо лечение и вторична превенция на инсулта.

Ключови думи: персистираща форамен овале, инсулт, дясно-ляв шънт, транскраниален Доплер, парадоксален емболизъм

ВЪВЕДЕНИЕ

Един на всеки четирима пациенти с исхемичен инсулт е диагностициран с емболичен инсулт от неясен произход. ЕИНП се дефинира като nelaкунарен мозъчен инсулт, при който вероятният механизъм е емболизъм и при който не се намира интра- или екстракраниална атеросклероза с $\geq 50\%$ обструкция на съдовия лумен, високорисков източник на кардиоемболии или други специфични причини за инсулт (артериит, дисекция, мигрена/вазоспазм, медикаментозна злоупотреба).

WORK-UP IN A PATIENT WITH EMBOLIC STROKE OF UNKNOWN SOURCE – CLINICAL CASE

Vesela Todorova¹, Antoniya Kisheva², Evgeniya
Kalevska³, Pencho Kratunkov⁴

¹Student, Medical University of Varna

²Second Cardiology Clinic, St. Marina University
Hospital, Medical University of Varna

³Second Neurology Clinic, St. Marina University
Hospital, Medical University of Varna

⁴St. Ekaterina University Hospital, Sofia

ABSTRACT

A 33-year-old man without risk factors was admitted to Cardiology Department with history of embolic stroke of unknown source (ESUS). The physical examination, laboratory tests, Holter ECG, and transthoracic echocardiography (TTE) were unremarkable. For further evaluation, he underwent transcranial contrast Doppler sonography (TCD) and transesophageal echocardiography (TEE), which showed atrial septal aneurism and patent foramen ovale (PFO) with significant right-to-left shunt. After screening for thrombophilia, the patient was scheduled for percutaneous closure of PFO. After the procedure he was discharged in a satisfactory condition with following anticoagulant therapy for a year.

Conducting further clinical testing in young patients with ESUS is important for the assessment of etiology, further treatment, and secondary stroke prevention.

Keywords: patent foramen ovale, stroke, right-to-left shunt, transcranial Doppler, paradoxical embolism

INTRODUCTION

About one in four patients with ischaemic stroke is diagnosed with embolic stroke of unknown source (ESUS). ESUS is defined as non-lacunar brain infarction in which embolism is the likely mechanism, and that is not attributable to extracranial or intracranial atherosclerosis, causing $\geq 50\%$ luminal stenosis in arteries supplying the area of ischaemia, major cardioembolism or other identified specific cause of stroke (e.g., arteritis, dissection, migraine/vasospasm, drug misuse). The diagnosis of ESUS is a diagnosis of exclusion that clearly depends on diagnostic modalities and the experience of the physicians. Potential etiologies of cryptogenic stroke are minor-risk potential cardioembolic sources, cancer, covert atrial fibrillation (AF), arteriogenic emboli, and paradoxical embolism (1).

Minor-risk cardioembolic sources are associated with a low rate of initial stroke, and are more often incidental

Диагнозата на ЕИНП е диагноза на изключване, която разчита на диагностичните възможности и опита на лекарския екип. Потенциални причини са кардиоемболични източници с малък риск, карцином, скрито предсърдно мъждане (ПМ), артериогенни емболи и парадоксален емболизъм (1).

Кардиоемболични източници с минимален риск са свързани с нисък % първични инсулти и по-често са инцидентна причина, отколкото първична (2). В тази група спадат умерена систолна и диастолна левокамерна (ЛК) дисфункция (3), която може да доведе до предсърден застой и тромбообразуване; аневризми или промени в нормалното движение на ЛК стена след прекарани инфаркти (4); калцификати на митралния клапен пръстен и калцифицираща аортна стеноза (5, 6). Поне едно от тези изменения се наблюдава у близо половината от пациентите с исхемичен инсулт (7, 8, 9). Тромбоемболите, които произхождат от лявото предсърдие (ЛП) и ЛП ухото и са причинени от ПМ, са от голямо значение за ЕИНП. При подлагане на пациенти с ЕИНП на продължителен сърдечен мониторинг се установява ПМ в до 30% според устройството и продължителността на наблюдението (10, 11). Въпреки това при много от изследваните то е краткотрайно, което поставя под въпрос дали кратки епизоди на ПМ могат да бъдат тромбогенни.

Друга причина за ЕИНП могат да бъдат артериогенните емболи, произхождащи от атеросклеротичните плаки на аортната дъга, и нестенозиращи плаки в мозъчните артерии, особено ако са улцерирани. Атеромът на Ао дъга може да се пропусне като причина за ЕИНП (12), т.к. изследванията, изобразяващи Ао дъга (ТЕЕ или КТ ангиография), не се правят рутинно при повечето пациенти с инсулт поради липса на доказателство-базирани показания.

Парадоксалният емболизъм, произхождащ от ПФО, междупредсърден дефект или белодробна артериовенозна фистула, е от важно значение при пациенти с ЕИНП.

ПФО е най-честата вродена сърдечна патология, срещаща се при приблизително 25% от населението (13) и е отговорна за близо 95% от дясно-левите шънтове (14). Най-често се среща при млади пациенти с ЕИНП. Обичайно пациентите не подозират за наличието на дефекта и той се открива по време на диагностичното уточняване на инсулта.

Инжектиране на контраст (ажитиран серум) по време на ТТЕ или ТЕЕ може да изобрази дефекта. Физиологичният разтвор се инжектира венозно и наблюдаваме как мехурчетата навлизат в дясното предсърдие. Впоследствие се виждат в ЛП в рамките на 3 - 5 сърдечни цикъла. По тази причина ТЕЕ трябва да се обмисли при пациентите с ЕИНП (3). Друг метод за установяване на ПФО е контрастната транскраниална Доплер сонография (ТКД) (15). Ажитиран серум се инжектира в периферна вена и появата на микроемболични сигнали в зоната на средна мозъчна артерия доказва с голяма сензитивност наличието на

than the actual cause of stroke (2). These include moderate systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle (LV) (3) that can lead to atrial stasis and thrombus formation, aneurysms and abnormalities of the LV wall motion after myocardial infarction (4), mitral annular calcification, and calcific aortic stenosis (5,6). At least one of these minor-risk cardiac abnormalities is present in nearly half of the patients with ischaemic stroke (7,8,9).

Thromboemboli that originate in the left atrium and its appendage due to covert AF are important contributors to ESUS. Researchers in several studies in which patients with cryptogenic ischaemic stroke have undergone extended cardiac rhythm monitoring have detected AF in up to 30% of the patients, depending of the device used and the duration of monitoring (10,11). However, in many patients the duration of AF is short, which leads to the question whether brief episodes can be thrombogenic.

Another cause of ESUS could be arteriogenic emboli, deriving from the aortic arch atherosclerotic plaques, and cerebral artery non-stenotic plaques, especially if ulcerated. Aortic arch atheroma often can be an underdiagnosed cause of ischaemic stroke (12) as imaging of the aortic arch via transthoracic echocardiography (TTE) or CT angiography is not routinely done in most patients with stroke because there are no evidence-based management implications.

Paradoxical embolism deriving from patent foramen ovale (PFO), atrial septal defect or pulmonary arteriovenous fistula is an important reason for ESUS.

PFO is the most common congenital cardiac abnormality, present in approximately 25% of the population (13) and responsible for up to 95% of right-to-left shunts (14). It is more commonly present in young patients with ESUS. People are usually unaware of having a PFO until discovered during diagnostic evaluation for stroke etiology. Injection or agitated saline (bubble study) during transthoracic echocardiography (TTE) or TEE can detect a PFO. Agitated saline is injected intravenously and bubbles are seen opacifying the right atrium (RA). Subsequently, bubbles are seen in the left atrium (LA) in less than 3-5 cardiac cycles. TEE should be considered in patients with ESUS given its higher detection rate of abnormalities (3). Another method for detecting shunting from a PFO is transcranial Doppler (TCD) ultrasonography (15). Agitated saline is injected in a peripheral vein and the presence of microembolic signals, detected by TCD recording in the middle cerebral artery, are very sensitive for right-to-left shunt.

To establish the relationship between PFO and stroke is challenging. The Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) score has been proposed to risk stratify patients by age and traditional risk factors, table 1 (16). It is a 10-point scale, which can stratify the probability of a discovered PFO to be stroke-related, where 8 points are showing high risk. High ROPE scores are observed in younger patients with little or no traditional risk factors and superficially located infarcts, while low scores are observed in older patients with deep infarcts and traditional risk factors. The risk-benefit ratio of performing PFO closure in patients with a RoPE score less

дясно-ляв шънт.

Да установим връзката между ПФО и инсулт, може да се окаже трудно. Съществува точкова система за пациенти с риск от парадоксален емболизъм въз основа на възрастта и традиционните рискови фактори – Rore score (16). Тя представлява 10-точкова скала, която определя възможността наличен ПФО да бъде причина за инсулт, като при 8 и повече точки се счита, че рискът е голям. Висок сбор се наблюдава при млади пациенти с малко или без наличие на рискови фактор и повърхностен инфаркт, докато нисък сбор е наличен при възрастни пациенти с дълбоки инфаркти и традиционни рискови фактори. Отношението полза - риск от интервенционалното затваряне на ПФО при пациенти с по-малко от 7 точки трябва внимателно да се оцени (17).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Съобщаваме за случай на 33-годишен мъж, без рискови фактори, който постъпва по спешност в кардиологична клиника по повод на внезапно замайване и причерняване пред очите. Съобщава за няколко подобни епизода и в миналото. Има анамнеза за прекаран исхемичен мозъчен инсулт във вертебро-базиларната система, табл. 1.

От прегледа се установява задоволително общо състояние, нормостеничен хабитус, без шиен венозен застой. Белият дроб е със сонорен перкуторен тон, двустранно везикуларно дишане, без добавени хрипове. При аускултация на сърцето се установява ритмична сърдечна дейност с честота 60/мин., ясни тонове без прибавени шумове и артериално налягане 110/80. Коремът е мек, палпаторно неболезнен, без органомегалия. Липсват отоци по крайниците.

На ЕКГ при постъпването се регистрира синусов ритъм. Холтер-ЕКГ е без данни за патология. Няма отклонения

than 7 should be carefully weighed (17).

Table 1. **Risk of paradoxical embolism score calculator (16).**

No history of hypertension	1
No history of diabetes	1
No history of stroke or TIA	1
Non-smoker	1
Cortical infarct on imaging	1
18–29 age	5
30–39 age	4
40–49 age	3
50–59 age	2
60–69 age	1
≥70 age	0
Total score (sum of individual points)	
Maximum score (a patient <30 years with no hypertension, no diabetes, no history of stroke or TIA, non-smoker, and cortical infarct)	10
Minimum score (a patient ≥70 years with hypertension, diabetes prior stroke, current smoker, and no cortical infarct)	0

CASE REPORT

We report a case of 33-year-old man with no risk factors, who was admitted to the Cardiology Department because of light-headedness and blurry vision. He had a history of a recent ESUS in the territory of the vertebrobasilar system, confirmed by MRI, fig.1.

The physical examination revealed a satisfactory general condition, normostenic habitus, without jugular venous distension. The lung was with sonorous percussion tone, bilateral vesicular breathing, with no added rhonchi. Normal

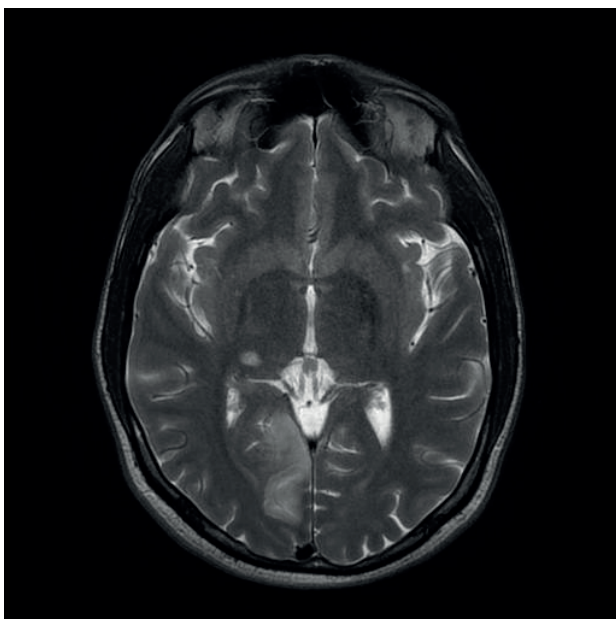


Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain

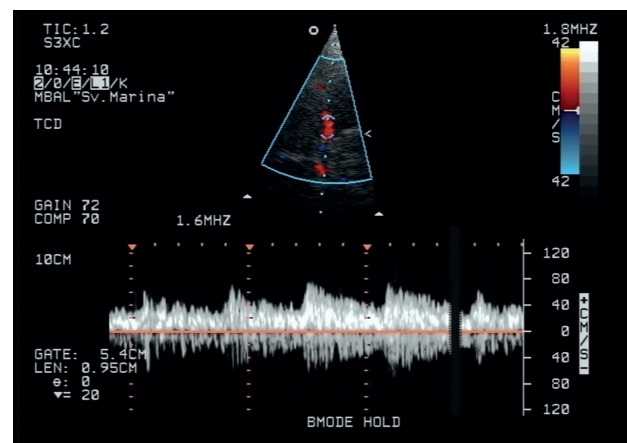


Fig. 2. TCD showing a right-to-left shunt

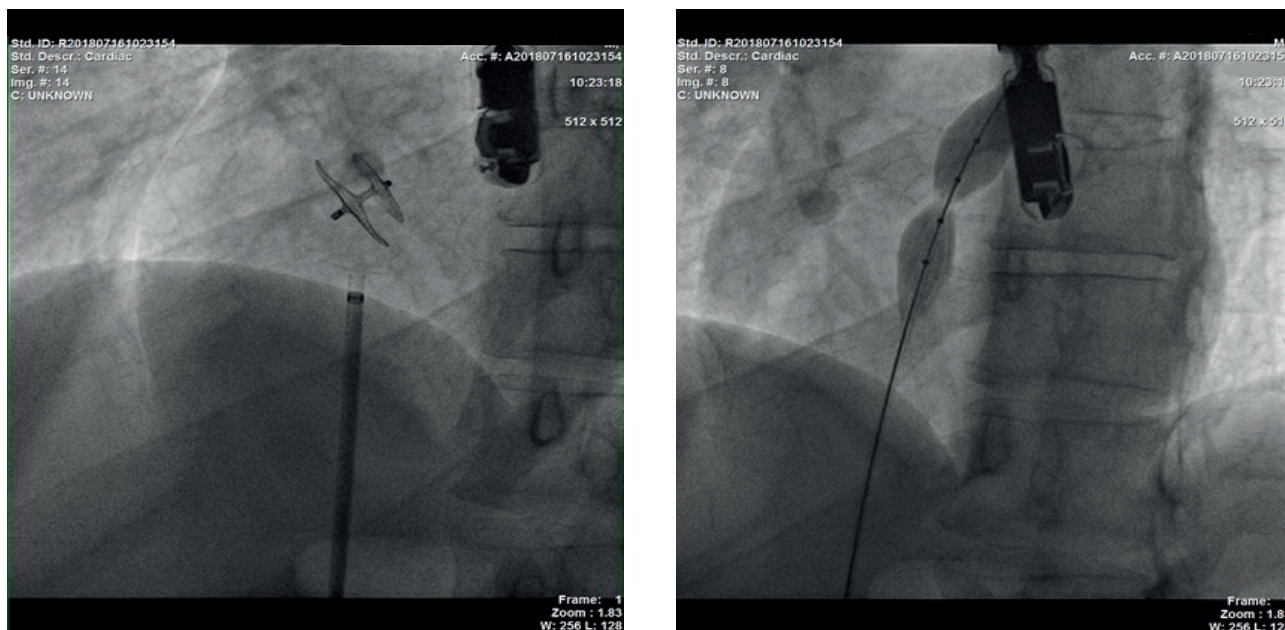


Fig. 3. A, B. PFO closure

в лабораторните резултати. Резултатите от ДНК анализ за предразположения към вродени тромбофилии не отчитат повишен риск към такива. Трансторакалната ехокардиография показва нормални размери на сърдечните кухини, без данни за ЛК хипертрофия, запазена фракция на изтласкване 60%.

Извършена е ТКД, която доказва наличието на значим дясно-ляв шънт. Проведена е и ТЕЕ, установяваща наличие на аневризма на междупредсърдната преграда и персистиращ форамен овале. Пациентът е насочен към специализиран център за интервенционално лечение, където е извършено затваряне на ПФО с 25 мм Амплатцер мултифенестриран оклудер. След процедурата е изписан с назначена антикоагулантна терапия за 1 година. При проследяване е без оплаквания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отграничаването на причината за инсульта е от изключително значение не само за крайния изход на пациента, но и за последващото лечение и вторичната превенция (15, 18). Основните компоненти на диагностичния алгоритъм включват мониториране на сърдечния ритъм, ТТЕ, ТЕЕ, ТКД, генетични изследвания, допълнителни образни методики (3). Наличието на мултидисциплинарен екип за работа с пациенти с ЕИНП дава по-големи възможности за установяване на скритите причини за емболизъм и съответното подходящо лечение.

Адрес за кореспонденция:

Весела Тодорова
Факултет по медицина, Медицински университет – Варна
ул. „Марин Дринов“ 55
Варна, 9002
e-mail: vesela.todorova11@abv.bg

tones, regular pulse at a rate of 60 beats/min and a blood pressure of 110/80 mmHg were found by auscultation of the heart. The stomach was tender, palpably painless at the chest level, without organomegaly. There was no swelling of the limbs.

The ECG at admission was in sinus rhythm. The laboratory tests and Holter ECG were unremarkable. The screening for inheritable thrombophilia showed negative results. The transthoracic echocardiography showed normal dimensions of the heart structures, without evidence of left ventricular hypertrophy, preserved ejection fraction Simpson = 60%

The patient underwent TCD which showed significant right-to-left shunt, fig.2. TEE revealed atrial septal aneurysm and PFO. The patient was scheduled for percutaneous closure of PFO with a 25mm-Amplatzer PFO occlude, fig.3. After the procedure, he was discharged in a satisfactory condition with following anticoagulant therapy for a year. He was asymptomatic at the follow-up visits.

CONCLUSION

Identifying the etiology of stroke has a significant impact not only on the patients' outcome and subsequent treatment but also on secondary stroke prevention (15,18). The main components of diagnostic algorithm include cardiac monitoring, TTE, TEE, TCD, genetic testing, further diagnostic techniques. An interdisciplinary team for patients with ESUS gives additional opportunity to establish the true source of embolism and to perform the appropriate treatment.

Address for correspondence:

Antoniya Kisheva
Faculty of Medicine
Medical University of Varna
55 Marin Drinov St
9002 Varna
e-mail: tony_kisheva@yahoo.com

REFERENCES:

1. Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13:429-438.
2. Hart RG. Cardiogenic embolism to the brain. *Lancet* 1992; 339: 589-94
3. Nouh A, Hussain M, Mehta T et al. (2016) Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. *Front. Neurol.* 7:37. doi: 10.3389/fneur.2016.00037
4. Lapeyre AC 3rd, Steele PM, Kazmier FJ, et al. Systemic embolism in chronic left ventricular aneurysm: incidence and the role of anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 534-38
5. Rancurel G, Marelle L, Vincent D, et al. Spontaneous calcific cerebral embolus from a calcific aortic stenosis in a middle cerebral artery infarct. *Stroke* 1989; 20: 691-93.
6. Brockmeier LB, Adolph RJ, Gustin BW, et al. Calcium emboli to the retinal artery in calcific aortic stenosis. *Am Heart J* 1981; 101: 32-37
7. Sharifkazemi MB, Aslani A, Zamirian M, et al. Significance of aortic atheroma in elderly patients with ischemic stroke. A hospital-based study and literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 311-16.
8. Ferro, J. M. (2015). Ischaemic stroke of undetermined cause. *The Lancet Neurology*, 14(9), 871-872. doi:10.1016/S1474-4422(15)00149-0
9. Young KC, Benesch CG. Transesophageal echocardiography screening in subjects with a first cerebrovascular ischemic event. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20: 503-09.
10. Seet RC, Friedman PA, Rabinstein AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation* 2011; 124: 477-86.
11. Higgins P, MacFarlane PW, Dawson J, et al. Noninvasive cardiac event monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke* 2013; 44: 2525-31.
12. Macleod MR, Amarenco P, Davis SM, et al. Atheroma of the aortic arch: an important and poorly recognised factor in the aetiology of stroke. *Lancet Neurol* 2004; 3: 408-14.
13. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* (2005) 112:1063-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524371
14. Meier B, Frank B, Wahl A, et al. Secondary stroke prevention: patent foramen ovale, aortic plaque, and carotid stenosis. *Eur Heart J* (2012) 33(6):705-13. doi:10.1093/eurheartj/ehr443
15. Collado, F. M. S., Poulin, M., Murphy, J. J., et al. (2018). Patent Foramen Ovale Closure for Stroke Prevention and Other Disorders. *Journal of the American Heart Association*, 7(12), e007146. doi:10.1161/jaha.117.007146
16. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* (2013) 81(7):619-25. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a08d59
17. Prefasi D, Martinez-Sanchez P, Fuentes B, et al. The utility of the rope score in cryptogenic stroke patients ≤ 50 years in predicting a stroke-related patent foramen ovale. *Int J Stroke*. 2016; 11:NP7-NP8
18. Carroll, J. D., Saver, J. L., Thaler, D. E., et al. Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 368(12), 1092-1100. doi:10.1056/nejmoa1301440